

## COVID-19 И БЕРЕМЕННОСТЬ: ЧТО НАМ СЕГОДНЯ ИЗВЕСТНО О ПЕРИНАТАЛЬНЫХ РИСКАХ И ПУТЯХ ИХ МИНИМИЗАЦИИ

И.А. Жабченко, И.С. Лищенко, Н.В. Геревич

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

### Реферат

В статье приведены современные данные об особенностях развития, течения и влияния на состояние здоровья беременной, роженицы, плода и новорожденного болезни, вызванной вирусом SARS-COV-2. Проанализированы некоторые из существующих на сегодня в мире протоколов по профилактике инфицирования и лечения COVID-19 и предложена адаптированная для беременных модификация. Предложена методика профилактики одного из наиболее частых и опасных осложнений COVID-19 у беременных - невынашивания беременности и коррекции нутритивных дефицитов.

**Ключевые слова:** COVID-19, беременность, осложнения, невынашивание беременности, нутритивные дефициты, коррекция, профилактика.

## COVID - 19 AND PREGNANCY: WHAT WE KNOW TODAY ABOUT PERINATAL RISKS AND WAYS OF THEIR MINIMIZATION

I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko, N.V. Gerevich

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology O.M. Lukyanova NAMS of Ukraine"

### Abstract

The article presents modern data on the features of the development, course and influence on the health of a pregnant woman, a woman in labor, a fetus and a newborn of SARS-COV-2 virus. Some of the protocols for the prevention of infection and treatment of COVID-19 that exist today in the world have been analyzed and a modification adapted for pregnant women has been proposed. A method is proposed for the prevention of one of the most frequent and dangerous complications of COVID-19 in pregnant women - miscarriage and correction of nutritional deficiencies.

**Key words:** COVID-19, pregnancy, complications, miscarriage, nutritional deficiencies, correction, prevention.

**Что представляет собой заболевание, ставшее за последний год самым известным и чаще всего упоминавшимся в кругу врачебного сообщества и среди рядовых граждан - так называемый COVID-19?**

Это острое инфекционное заболевание, вызываемое новым штаммом коронавируса SARS CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи. Патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным аутоиммун-

ным процессом, гиперактивностью коагуляционного каскада, эндотелиопатией, гипоксией, что приводит к развитию микро- и макротромбозов.

Протекает COVID-19 от бессимптомных до клинически выраженных форм с интоксикацией, лихорадкой, поражением эндотелия сосудов, легких, сердца, почек, ЖКТ, центральной и периферической нервной систем и риском развития осложнений (острой дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома - ОРДС, ТЭЛА, сепсиса, шока, системной полиорганной недостаточности - СПОН и т.д.).

Основной мишенью SARS CoV-2 являются легкие. В патогенезе следует выделить 2 механизма, которые взаимно отягощают друг друга и могут привести к развитию ОРДС (патоморфологический-диффузное альвеолярное повреждение):

- прямое вирусное повреждение альвеоцитов с развитием аутоиммунного синдрома;
- развитие микро- и макротромбозов сосудов легких и обструктивного тромбозополительного синдрома. Поэтому заболевание получило название *micro CLOTS-micro COVID Lung Obstructive Trombovascular Syndrome*.

Выраженность и тяжесть клинических проявлений COVID-19 зависит от массивности инфицирования (инфицирующей дозы вируса) с одной стороны и индивидуальных особенностей макроорганизма с другой (возраст, сила иммунного ответа, наличие сопутствующих заболеваний-факторов риска и т.д.). Таким образом, вирусное поражение легких, вызываемое SARS CoV-2, является специфической «COVID-19-ассоциированной пневмонией» (сокр. COVID-19-пневмония).

Пациенты с COVID-19 умирают не от повреждений, вызванных репликацией вируса, а от последствий так называемого «цитокинового шторма». Пытаясь защитить организм от SARS-CoV-2, иммунные клетки проникают в легкие, вызывая гиперактивацию моноцитов и макрофагов, повышенную продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и хемокинов (хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1/CCL2)). Цитокиновый шторм также связан с лимфопенией (исследование, проведенное с участием 21 пациента в Ухани, показало падение CD4+ и CD8+ Т-клеток, а также подавление продукции интерферона  $\gamma$  CD4+Т-клетками, что было связано с тяжестью COVID-19). Локальное наличие хемокинов и цитокинов притягивает больше воспалительных клеток, таких как нейтрофилы и моноциты, к тканям легких, что приводит к их повреждению. Как ни странно, цитокиновый шторм, являясь результатом реакции иммунной системы на инфекцию в попытке защиты хозяина, приводит к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности [18, 28, 43, 49, 55].

Ежедневно наши знания об особенностях течения этого заболевания, его лечении и последствиях среди различных слоев населения, в различных регионах мира обновляются и дополняются результатами все новых исследований. Есть

определенная разница в подходах к диагностике, наблюдению и лечению больных COVID-19 в зависимости от состояния населения, расовых, ментальных, религиозных и национальных особенностей, политического строя, открытости информации и готовности ею делиться в разных странах.

В последнее время появились интересные данные о гендерных различиях в течении и результатах данного заболевания. Так, по последним опубликованным данным, оказалось, что смертность среди женщин ниже, чем среди мужчин.

В когорте из 1099 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай, только 42% пациентов составляли женщины. Среди тяжелых случаев (госпитализированных в ОРИТ, требующих ИВЛ или с летальным исходом) женщины составляли 32% пациентов [26].

Женщины составляли лишь 18% всех госпитализаций по COVID-19 в ОРИТ в регионе Ломбардия в Италии. В Нью-Йорке из 5700 госпитализированных пациентов на долю женщин приходилось 33% случаев заболевания и 39% смертей [21, 32].

Международный консорциум по тяжелым острым респираторным возникающим инфекциям (ISARIC) в проспективном обсервационном когортном исследовании с участием более 17 000 пациентов в Великобритании сообщил, что среди госпитализированных пациентов женщины составляли только 40%, а смертность среди них была на 20% ниже, чем среди мужчин. Хотя пожилой возраст связан с повышенным риском смертности у обоих полов, защищенность женщин становится очевидной [35, 46].

Анализ данных по COVID-19 Италии, Испании, Германии, Швейцарии, Бельгии и Норвегии показывает, что среди всех возрастных групп старше 20 лет уровень смертности среди мужчин выше, чем среди женщин. Напротив, различия между мужчинами и женщинами в частоте подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 зависят от возраста во всех странах, показатели выше у женщин в возрасте от 10 до 50 лет и у мужчин моложе 10 лет и старше 50 лет [46].

Эти данные можно интерпретировать таким образом, что биологические половые различия способствуют протекции организма женщин от смертельных последствий, но связанный с полом риск заражения может по-разному влиять на уровень инфицирования для мужчин и женщин в разном возрасте [18, 41].

**Какие же биологические факторы являются защитными для женщин по сравнению с мужчинами, и как можно их использовать для снижения заболеваемости и смертности от COVID-19?**

У женщин обычно наблюдается более выраженный иммунный ответ на вирусы по сравнению с мужчинами за счет продукции более высокого уровня циркулирующих иммуноглобулинов IgG и IgM. Впервые это было обнаружено Баттерворт и соавт., 1967 г., что в дальнейшем было подтверждено многочисленными исследованиями других авторов [52]. Так, было доказано, что после вакцинации от гриппа, желтой лихорадки, краснухи, кори, эпидемического паротита, гепатита, вирусов простого герпеса-2, бешенства, и оспы Денге, защитные антитела у женщин были зафиксированы вдвое выше, чем у мужчин. Также у женщин уровень CD4+ Т-хелперов выше, чем у мужчин [39, 40].

Биологические причины, обуславливающие более стойкий иммунный ответ у женщин, объясняют обнаруженный феномен защиты женщин от смертельных последствий COVID-19. Одна из них заключается в том, что самки пользуются генетическим преимуществом двух X-хромосом с мозаикой генов, сцепленных с X (то есть таких, которые случайным образом экспрессируют аллели, унаследованные от матери или отца), включая более 60 генов иммунного ответа.

Напротив, у мужчин есть только одна X-хромосома, унаследованная от матери. Некоторые исследования показывают, что гене-

тические заболевания, связанные с вредными X-сцепленными аллелями, чаще наблюдаются у мужчин [23, 44, 38].

Половые стероиды являются мощными иммуномодуляторами, поэтому различия в уровнях эстрогенов, прогестерона и андрогенов у женщин и мужчин, в дополнение к генетике, могут влиять на иммунные ответы COVID-19 и воспалительные процессы. Острые и тяжелые заболевания, такие как COVID-19, могут изменять функцию гонадной системы гипоталамуса и гипофиза и снижать эндогенную продукцию эстрогенов и прогестерона.

**В чем же заключается противовоспалительное и иммуномодулирующее действие эстрадиола и прогестерона?**

Высокие физиологические концентрации 17β-эстрадиола (E2) подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов CCL2 макрофагами, предотвращая миграцию нейтрофилов и моноцитов к воспалительным участкам. Прогестерон (P4) также подавляет продукцию провоспалительных цитокинов IL-1β и интерлейкина-12 макрофагами и дендритными клетками. Высокие концентрации E2 или P4 стимулируют продукцию CD4+Т-хелперами противовоспалительных цитокинов - интерлейкина-4 и интерлейкина 10, а также усиливают рост регуляторных Т-клеток (Treg), тем самым способствуя иммунной толерантности противовоспалительных цитокинов и противовоспалительным ответам Th2-типа (рис. 1) [18, 39, 50].

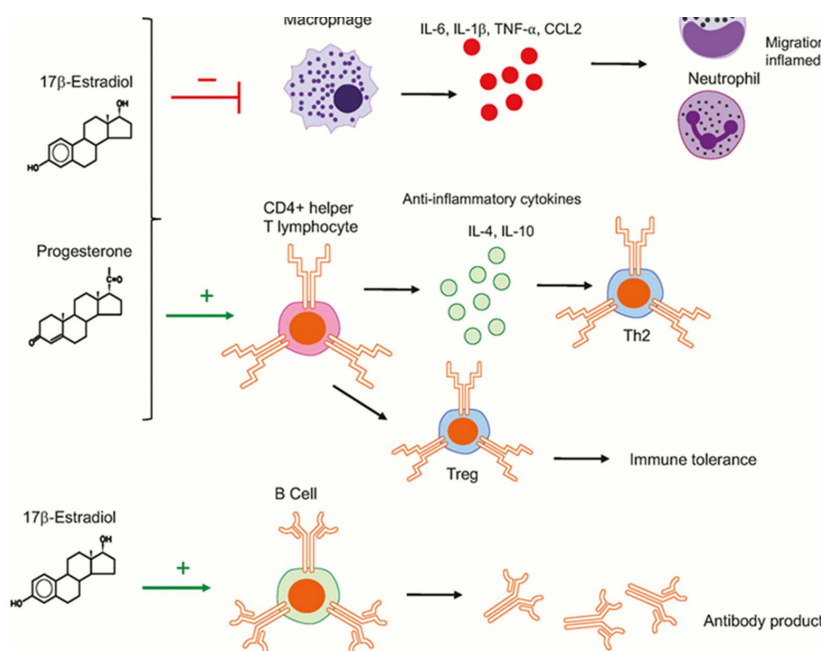


Рисунок 1.

## Что же нам известно на сегодняшний день о влиянии COVID-19 на течение беременности и состояние матери и плода?

Беременные подвержены риску заражения коронавирусной инфекцией из-за изменений в организме (прежде всего, в органах дыхательной и иммунной системы), в связи с чем должны быть причислены к группе риска и, соответственно, наблюдения, поскольку любая вирусная инфекция во время беременности связана с риском невынашивания и преждевременных родов.

В условиях пандемии достоверно увеличилось количество преждевременных родов (по разным причинам) и рождения детей с малой массой тела, но не доказана их связь с инфицированием COVID-19. Так, по данным Королевского колледжа акушеров-гинекологов Великобритании (октябрь 2020), COVID-19 ассоциируется с примерно втрое более высоким уровнем преждевременных родов (до 17%), причем до 94% из них - ятрогенные (в среднем, 47% - по показаниям со стороны матери, около 15% - со стороны плода) [7].

В то же время наблюдается рост риска гестационных осложнений, ассоциированных с повышением частоты госпитализации в 5,4 раза, переводом в ОРИТ в 1,5 раза и необходимостью ИВЛ в 1,7 раза. Однако положительным можно считать тот факт, что беременность не влияет на частоту смертельных исходов при COVID-19.

По данным ведущих специалистов мира, факторами риска необходимости госпитализации беременных, инфицированных COVID-19, следует считать избыточную массу тела или ожирение; наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия). Чаще также нуждаются в госпитализации женщины старшего репродуктивного возраста 35+ (независимо от наличия/отсутствия гестации) по сравнению с женщинами в возрасте 15-24 года [10, 24]. Чаще болеют COVID-19 беременные, относящиеся к негроидной расе и латиноамериканского и азиатского происхождения. Так, CDC (Centers for disease control and prevention, 25.06.2020, USA) опубликовал данные, полученные после обработки информации о течении COVID-19 более чем 90 тыс. женщин (8 207 беременных и 83 205 небеременных) в США, которые свидетельствуют о справедливости такого утверждения: 46% инфицированных беременных были латиноамериканского происхождения, 22% - негроидной расы. У беременных азиатского происхождения

чаще происходила госпитализация в ОРИТ - 3,5% против 1,5% в общей популяции [13, 24, 30].

Риск заболеть COVID-19 выше среди лиц, в том числе и беременных, которые в большей степени подвержены влиянию факторов риска, например, работа в области здравоохранения, или другие профессии, связанные с работой с людьми [7].

По данным CDC [24, 30], в группе беременных частота госпитализаций была 31,5%, у небеременных - 5,8% (у беременных учитывали госпитализации по разным причинам, в том числе и для родоразрешения), поэтому эти данные нельзя считать абсолютной истиной, поскольку даже при отсутствии пандемии эти женщины были бы госпитализированы для проведения родов.

У беременных с COVID-19 наблюдалось более тяжелое течение заболевания: чаще нуждались в интенсивной терапии в условиях ОРИТ - 1,5% против 0,9% у небеременных, чаще требовали ИВЛ (в 1,7 раза), хотя летальность в обеих группах (беременных и небеременных) составила по 0,2%. Что касается клинических симптомов, то кашель и одышка при COVID-19 отмечены с одинаковой частотой как у беременных, так и у небеременных, а жалобы на слабость, миалгию, головную боль, лихорадку, диарею чаще выявлялись у небеременных [24, 30].

Итак, определенный оптимизм относительно небольшого количества тяжелых и летальных случаев при инфицировании беременных COVID-19 можно объяснить новыми данными о защитном эффекте эстрадиола и прогестерона во время беременности, которые появились в открытой печати в сентябре 2020 г. в журнале «Endocrinology» [18].

Во время беременности врожденные и адаптивные иммунные реакции перемещаются из воспалительного фенотипа на противовоспалительный, чтобы предотвратить отторжение плода и способствовать пассивной передаче материнских антител к плоду. Эти эффекты, относящиеся к защите от COVID-19, в значительной степени опосредуются эстрадиолом и прогестероном [51].

Во время беременности повышенный уровень эстрадиола подавляет существенное количество цитотоксических и врожденных воспалительных реакций иммунной системы, но стимулирует продукцию антител В-клетками [47, 50]. Одним из важнейших иммунологических признаков беременности является усиление В-клеточных ответов с повышенной продукцией



антител за счет двойной стимуляции эстрогенами и прогестероном, синтез которых является максимальным в III триместре [34, 45, 47, 50].

Прогестерон также стимулирует синтез прогестерон-индуцированного фактора связывания (PIBF) лимфоцитами, способствует дифференцировке CD4+ Т-клеток в Th2-клетки, которые секретируют противовоспалительные цитокины, включая IL-4, IL-5 и IL-1 [18, 25, 47, 48].

Интересными оказываются и новые данные об особенностях иммунной защиты женщин от COVID-19 во время беременности и в послеродовом периоде.

Известно, что беременные не защищены от инфекции SARS-CoV-2, но они относительно защищены от его тяжелых последствий.

В настоящее время исследования, оценивающие последствия COVID-19 в течение беременности, еще не разделили результаты этого заболевания, возникающие непосредственно во время беременности (то есть когда концентрации E2 и P4 высоки), от результатов в ближайшем после родов периоде (когда концентрации E2 и P4 резко снижены).

В китайском ретроспективном исследовании 82 женщин (28 беременных, 54 небеременных женщин репродуктивного возраста), госпитализированных в Ухане с подтвержденным COVID-19, беременные показали сопоставимую тяжесть заболевания, время выведения вируса и продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с небеременными аналогичного возраста. Авторы пришли к выводу, что беременные, инфицированные SARS-CoV-2, имеют сопоставимые клиническое течение и последствия по сравнению с группой контроля. Однако, в этом исследовании женщины вне беременности получали больше терапии противовирусной, ГК и иммуноглобулинов, чем беременные, и поэтому группы не были сопоставимы с точки зрения лечения и связанных результатов [29].

Ретроспективный обзор случаев у 118 беременных, госпитализированных по поводу пневмонии COVID-19 в Китае, сообщил только о 9 случаях (8%) тяжелой пневмонии с гипоксемией. Примечательно, что у 6 из этих женщин, в том числе одной на ИВЛ, ухудшение течения пневмонии произошло в послеродовом периоде после того, как сывороточные концентрации E2 и P4 уже упали. Таким образом, фактическое количество тяжелых случаев в этом исследовании составила 3 (2,5% беременных), что меньше, чем тяжесть COVID-19 у небеременных того же возраста в Китае (около 6%) [25, 27].

В единственной опубликованной серии из 9 беременных с летальным исходом от COVID-19 тщательный анализ случаев показал, что у 7 из этих женщин ухудшилось состояние, и они умерли в течение нескольких часов или дней после родов [42].

Следовательно, необходимы более масштабные исследования, посвященные смертности от COVID-19 во время беременности по сравнению с ранним послеродовым периодом в качестве первичной конечной точки, чтобы определить, является ли гормональная среда третьего триместра защитной [52].

В последнее время появились новые, пока не совсем объяснимые и ожидаемые данные о влиянии COVID-19 на эритропоэз, гемоглобин и ферритин.

Некоторые исследователи отмечают, что привкус железа может быть одним из возможных симптомов заболевания коронавирусной инфекцией. Вирус SARS-CoV-2 может атаковать красный росток костного мозга, повреждая не только эритроциты, которые уже находятся в крови, но и мешая выработке новых. Итак, ключевой мишенью для вируса становятся эритроциты, которые отвечают в организме за перенос насыщенного железом белка гемоглобина и связанного с ним кислорода. В свою очередь, погибшие эритроциты могут стать причиной поражения нейронов мозга, сосудов и внутренних органов в условиях нехватки кислорода [11].

В тяжелых случаях может наступить полиорганная недостаточность, человек фактически остается без собственных эритроцитов и начинает задыхаться. Аппараты ИВЛ не помогают, поскольку кислород нечем транспортировать. Для более эффективной терапии таких пациентов необходимо вводить эритроцитарную массу и витамин B12 [11].

Есть предположение, что главной целью для вируса становится красный росток костного мозга, где он повреждает эндотелий, который в норме регулирует миграцию в кровь созревающих клеток. Именно по этой причине с иммунными клетками происходят пока малообъяснимые процессы, в тканях разных органов могут быть выявлены мегакариоциты - сверхбольшие клетки костного мозга. Мегакариоциты в норме являются источником тромбоцитов, которые отвечают за свертываемость крови, но при COVID-19 сгущают кровь в сосудах чрезмерно без необходимости [20].

В группе риска находятся все, у кого снижен гемоглобин: старики, с АГ, ожирением и диабе-

том, беременные, пациенты с первичным и приобретенным иммунодефицитом, с угнетением функции кроветворения, ВИЧ-инфицированные и онкобольные [20].

Также стало известно, что тяжелое течение COVID-19, к примеру, с осложнением в виде двусторонней пневмонии, может быть связано с крайне высоким уровнем ферритина в крови.

Как известно, ферритин - это белок, ответственный за усвоение железа в организме. Он связывает свободные ионы железа, тем самым нейтрализуя его токсические свойства и повышая растворимость. При его снижении возникает ЖДА, приводящая к целому ряду неприятных последствий.

Но и избыток ферритина в организме - это также плохо: гиперферритинемия может привести к патологии поджелудочной железы, сердца и печени. Иногда избыток ферритина возникает как ответ организма на инфекцию, в том числе и коронавирусную.

При вирусных заболеваниях ферритин способен активировать макрофаги, продуцирующие цитокины. Когда их количество относительно невелико, для организма это хорошо, он начинает бороться с болезнью, но когда цитокинов становится очень много, то возникает синдром, известный как цитокиновый. Он вызывает мощный стресс в организме и может привести к смерти, в зоне высокого риска находятся пациенты пожилого возраста и люди с тяжелыми хроническими заболеваниями.

Ученые называют гиперферритинемия маркером тяжелого течения коронавирусной инфекции и отмечают, что сейчас исследователи во всем мире ищут способ быстро снижать уровень ферритина в крови пациентов с коронавирусной инфекцией [11, 20].

#### **Ведение беременности в эпоху COVID-19: что осталось, как было, и что изменилось?**

Несмотря на все известные на сегодня риски и преимущества течения и исходов беременности при COVID-19, следует выбрать обновленные алгоритмы действий с учетом всех особенностей.

Итак, что же остается таким же, как было раньше, при наблюдении за беременными в условиях пандемии?

- Амбулаторное наблюдение врачом ЖК/ семейным врачом.
- Клинико-лабораторное обследование согласно национальным клиническим протоколам.

- Обязательный прием препаратов железа и фолиевой кислоты (ФК)/метафолина в рекомендованных ВОЗ дозах в течение всей беременности и лактации.

- Проведение пренатального скрининга + УЗИ плода в рекомендуемые сроки беременности.

- Профилактика невынашивания беременности у женщин групп высокого риска (опираясь на последние исследования, следует поддерживать стабильно высокий уровень прогестерона в течение всей беременности в качестве дополнительной защиты от COVID-19!).

#### **А какие изменения в порядок наблюдения за беременными на амбулаторном этапе внесла пандемия?**

- Врачам ЖК следует найти возможности проведения теле- и видеоконференций, рассмотрев, какие визиты для пациенток группы низкого перинатального риска с физиологическим течением беременности можно заменить удаленным консультированием.

- Все плановые визиты по беременности в ЖК, а также визиты для лабораторно-инструментальных исследований должны согласовываться заранее по телефону для обсуждения плана действий в соответствии с актуальной ситуацией (необходимость, время и дата посещения, консультации смежных специалистов, визит дома или консультация по телефону).

- Усиленная нутритивная поддержка (витамины D, С, магний).

- При тяжелых формах нужно интенсивное наблюдение путем УЗИ, доплерометрии, КТГ у постели пациентки.

- Инвазивная пренатальная диагностика: при наличии абсолютных показаний рекомендуется отложить ее на 14 дней у беременных с COVID-19, приоритетным методом является амниоцентез сравнению с биопсией ворсин хориона, плаценто-/кордоцентезом.

На амбулаторном уровне ведется наблюдение следующих категорий: беременные и роженицы с бессимптомным течением COVID-19; беременные и роженицы с легким течением COVID-19; беременные и роженицы после выписки из стационара по поводу перенесенной COVID-19.

Рекомендуется соблюдение противоэпидемического режима в соответствии с санитарными нормами. Беременным и роженицам с бессим-

птомной и легкой формами заболевания при изоляции в домашних условиях следует избегать сидячего образа жизни, обезвоживания, быть активными (ходить) и принимать достаточный объем жидкости (при отсутствии противопоказаний).

В случае необходимости проводят лечение лихорадки (нестероидные противовоспалительные препараты - парацетамол, ибупрофен, физические методы охлаждения).

Беременным необходимо следить за температурой, частотой пульса, дыхания, АД, сатурацией (при наличии пульсоксиметра). При нарастании клинических симптомов оценка тяжести состояния и дальнейшее ведение пациентов определяет врач ПМЗ.

На амбулаторном уровне назначение беременным и роженицам этиотропной (противовирусной) терапии и применение ингибиторов рецепторов ИЛ-6, ИЛ1 $\beta$  и JAK-киназ не рекомендуется [6, 7, 10, 12, 13].

Для дистанционного контроля за состоянием беременной в клинических протоколах некоторых стран предложено использовать чек-листы, пример которого приведен ниже.

Чек-лист нужен для оценки собственного состояния здоровья, измерения артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, сатурации (при наличии пульсоксиметра), количества потребляемой жидкости, выделяемой, и для оценки состояния плода - подсчет количества его движений. Если ведется четкий мониторинг симптомов, то заболевание легче контролировать и изменять лечение; своевременно диагностировать акушерские осложнения. При появлении респираторных симптомов, жалоб и тревожных признаков сообщите врачу, предоставьте Ваш чек-лист, чтобы врач немедленно принял решение о дальнейшей тактике ведения. Ежедневно отмечайте данные своего самочувствия.

Чек-лист для самооценки состояния беременной  
ФИО \_\_\_\_\_

год рождения \_\_\_\_\_ адрес \_\_\_\_\_

Срок беременности \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_ АО \_\_\_\_\_ ЧСС \_\_\_\_\_

ЧД \_\_\_\_\_ SpO<sub>2</sub> \_\_\_\_\_ Т \_\_\_\_\_

Выраженность клинических симптомов оценивайте ежедневно.

При появлении 1-ого положительного ответа «да» Вам необходимо связаться с врачом или позвонить в медицинский центр [6].

Больные COVID-19 и реконвалесценты требуют идентичной нутритивной поддержки, несмотря на наличие/отсутствие гестации [12].

Однако, несмотря на распространенность у беременных полидефицита витаминов и макроэлементов еще с прегравидарного периода, а также с учетом роста потребностей в них во время беременности, целесообразно проводить постоянную дотацию основных составляющих (железо, магний, витамины группы В, особенно фолиевая кислота и цианокобаламин, витамины С и D, йод).

Новые научные исследования акцентируют внимание на состоянии микрофлоры кишечника у пациентов, перенесших коронавирусную болезнь, особенно после курсов антибактериальной терапии. В частности, специалисты из медицинского университета Гонконга, проанализировав данные за февраль-май 2020 г., пришли к выводу о существенных нарушениях микрофлоры кишечника таких больных. У них обнаружено *Ruminococcus torques* и *Bacteroides dorei*, почти не встречающиеся без этой инфекции, а также значительно меньше бактерий, активно влияющих на иммунную систему. К ним относятся *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale*. В то же время количество этих бактерий оставалось низким все 30 дней после фиксации факта элиминации вируса из организма. Небольшое количество *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium bifidum* были особенно заметными у больных с тяжелой формой инфекции, принимавших антибиотики внутрь, а также у пожилых пациентов. В свою очередь, анализ крови показал повышение концентрации провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения [9].

Согласно статистике, до 50% пациентов с COVID-19 имеют неприятные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, рвота, боль в животе и т.д.). Данные симптомы характерны для 17,6% тяжелых случаев инфекции. Кроме влияния на клетки ЖКТ, симптомы обусловлены также действием вируса на микрофлору кишечника (сокращается количество бактерий, которые выделяют короткоцепочечные жирные кислоты путем ферментации пищевых волокон).

Учитывая выявленные изменения микрофлоры кишечника после перенесенной коронавирусной болезни и антибиотикотерапию, появились убедительные данные о положительном влиянии на восстановление кишечного биотопа пищевой клетчатки. Рацион, богатый клетчат-

кой, является чрезвычайно полезным для пациентов с коронавирусной инфекцией, считают бразильские ученые. Вещества, продуцируемые микрофлорой кишечника в ответ на поступление клетчатки, уменьшают воспалительные процессы и снижают экспрессию гена DDX58, который способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку. Данный ген, будучи связанным с белком, обнаруживает вирусные нуклеиновые кислоты и активирует каскад из реакций, что стимулирует продукцию противовоспалительных цитокинов. Параллельно снижается уровень белка, необходимого для проникновения в клетки [9].

Опираясь на эти данные и учитывая характерные для беременности вообще изменения в функционировании кишечника (запоры, повышение газообразования и т.п.), следует рекомендовать беременным во время и после заболевания COVID-19 рацион, сбалансированный по основным составляющим и богатый пищевыми волокнами (яблоки, свекла, цитрусовые, тыква).

В условиях вынужденной гиподинамии и нахождения в замкнутом пространстве во время острого периода болезни/самоизоляции следует использовать препараты и витаминно-минеральные комплексы с высокой биодоступностью и удобной схемой применения с наименьшими побочными эффектами.

Учитывая мировой опыт по данному вопросу, в качестве обоснования нутритивной поддержки больных COVID-19 и реконвалесцентов многие специалисты используют протокол лечения COVID-19 от Eastern Virginia Medical School (США), который был обнародован 29.09.2020 и обновлен 29.10.2020 г. В указанном протоколе даны предложения по использованию ряда ЛС для смягчения симптомов COVID-19 как на амбулаторном, так и на стационарном этапах, однако без учета наличия беременности, поэтому следует взвешенно подходить к назначению рекомендованных препаратов во время гестации [31].

В оригинале документа используется ряд препаратов, в аннотации которых нет указания на использование во время беременности.

#### **Critical Care COVID-19 Management Protocol**

Please refer to the full protocol for optional treatments and explanations.

(updated 10-29-2020; 27-12-2020)

#### **Prophylaxis**

• Vitamin C 500 mg BID and Quercetin 250 mg daily.

- B complex vitamins.
- Zinc 30-50 mg/day.
- Melatonin (slow release): Begin with 0.3mg

and increase as tolerated to 2 mg at night.

- Vitamin D3 1 000-3 000 u/day.
- Ivermectin for postexposure prophylaxis and weekly prophylaxis in high risk groups (150-200 ug/kg).

Mildly Symptomatic patients (at home):

- Ivermectin 150-200 ug/kg daily for two doses.
- Vitamin C 500 mg BID and 250-500 mg BID.

- Vitamin D3 2000 - 4000 u/day.
- B Complex vitamins.
- Zinc 75-100 mg/day.
- Melatonin 6-10 mg at night (the optimal dose is unknown).

- ASA aspirin 81-325 mg/day (unless contraindicated).

Адаптировав предложенный протокол применительно к состоянию беременности, можно его представить следующим образом:

• Витамин D3 1 000-3 000 ед/сутки (рекомендуемая суточная доза составляет 800-1000 ед/сутки безопасная верхний предел суточной дозы - <4000 ед/сут).

• Цинк 50-75 мг/сутки - для беременных до 25 мг/сут (элементарный цинк). Через 1 месяц уменьшить дозу.

• Витамин С 500 мг - для беременных до 250 мг.

- Магний до 2 г/сутки.
- Кверцетин 250 мг в сутки.
- Витамины группы В в составе витаминно-минеральных комплексов.

• Омега-3 ПНЖК 200-400 мг/сутки.

Итак, нутритивная поддержка беременных и роженицы, больных COVID-19 и реконвалесцентов в наших реалиях должна включать:

• Фолатсодержащий комплекс с витаминами гр. В, С и докозагексаеновой кислотой (ДГК).

• Витамин D 2000-4000 ед/сутки - как протектор иммунных отклонений в условиях пандемии и сезонного гриппа.

• Пирофосфат трехвалентного железа в липосомальной форме - для лучшего усвоения на фоне минимизации побочных эффектов при длительном применении.

- Кверцетин 250 мг.
- Магний в форме с высокой биодоступностью и удобным режимом приема (1 раз в сутки) - в условиях магниедефицита и хронического стресса на фоне пандемии [31].

Применение фолатсодержащего комплекса у беременных с COVID-19 абсолютно уместно и логично, опираясь на его состав: все витамины группы В, включая фолиевую кислоту (ФК) в



виде синтетического соединения и метафолина, учитывая особенности генетического полиморфизма в популяции по обмену ФК, в рекомендованных ВОЗ дозах витамина С и докозагексаеновой кислоты (ДГК). Указанный состав соответствует как современным протоколам ведения больных COVID-19 так и клиническим установкам по ведению беременности.

Известно, что дефицит ФК и его последствие в виде гипергомоцистеинемии (ГГЦ), является причиной многих отклонений соматического и репродуктивного здоровья женщин: сосудистые катастрофы (инсульты, инфаркты, тромбозы), онкологическая патология (рак молочной железы, яичников, головы и шеи, колоректальный рак и т.д.), оксидантный стресс с последующим формированием первичной плацентарной недостаточности, микро/макро-тромбозы плаценты, эндотелиопатии и тому подобное. Все это, в конечном итоге, приводит к репродуктивным потерям, привычному невынашиванию, преэклампсии, преждевременной отслойке плаценты, дистрессу плода, ЗВУР или его антенатальной гибели, повышению частоты ургентного родоразрешения путем кесарева сечения и рождению недоношенных детей и детей с малой для гестационного возраста массой тела [4, 36].

Подобное развитие событий при фолатном дефиците в условиях пандемии COVID-19 приобретает еще большее значение, поскольку зафиксировано увеличение случаев невынашивания беременности и преждевременных родов по разным причинам именно у женщин, переболевших во время беременности. Так, по данным [7], COVID-19 ассоциируется с примерно втрое более высоким уровнем преждевременных родов (до 17%), причем до 94% из них - ятрогенные (в среднем, 47% - по показаниям со стороны матери, у 15% - со стороны плода) [7]. Аналогичные данные приводят и специалисты CDC, которые отмечают, что в условиях пандемии достоверно увеличилось количество преждевременных родов (по разным причинам) и рождения детей с малой массой тела, но не доказана их связь с инфицированием COVID-19 [24, 30].

Добавив в пользу использования фолатсодержащих комплексов у беременных во время пандемии еще и предотвращение формирования фолатассоциированных пороков развития у плода, аутизма, нарушения когнитивных функций и ранней подростковой шизофрении в будущем у детей, а также способность метафолина, кото-

рый есть в составе препарата, снижать уровень токсичного гомоцистеина, необходимость назначения именно этого комплекса женщинам еще с периода прегравидарной подготовки, в течение всей беременности и периода лактации, становится абсолютно обоснованной.

Наличие двух форм фолатов в составе данного комплекса у женщин с нормальной работой ферментов фолатного цикла не создает избыток фолатов, сохраняет ферменты. Препарат подходит любой женщине независимо от генного полиморфизма, более физиологически удовлетворяет потребности матери и плода.

Еще одним преимуществом данного препарата является содержание 200 мг ДГК в его составе. Хорошо известны именно перинатальные эффекты этой  $\omega$ -3 ПНЖК, поскольку полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) с длинными цепями крайне важны для нормального течения беременности, полноценного развития плода и новорожденного. ДГК относится к ПНЖК и в дозе 200-300 мг/сутки в прегравидарном периоде и во время беременности может снижать частоту акушерских и перинатальных осложнений и положительно влиять на развитие головного мозга, иммунной системы и органа зрения плода [5, 36]. В тканях нервной системы отмечается высокая концентрация ДГК (15-20% от общего содержания жирных кислот в фосфолипидах головного мозга и 60% от их уровня в фосфолипидах мембран клеток сетчатки), что обеспечивает жизнедеятельность и функционирование нервных клеток, причем особенно чувствительным к ДГК является серое вещество головного мозга. ДГК также участвует в синаптической передаче сигнала и активирует зрительный пигмент родопсин, воздействуя на светочувствительность сетчатки [5].

ДГК содержится в жировой ткани женщины и при необходимости во время беременности мобилизуется и передается плоду через плаценту, накапливаясь в тканях головного мозга, причем особенно активно в III триместре. В том числе и поэтому в случаях преждевременных родов, когда ребенок не получает должного количества ДГК, могут иметь место нарушения функций мозга и органов зрения [17]. Эти факты обуславливают целесообразность назначения ДГК беременным с целью обеспечения адекватного развития центральной нервной системы у плода.

Следует отметить, что между омега-3-ПНЖК, к которым относится и ДГК, активными фолатами и витаминами группы В существует фарма-

кодинамический синергизм, поэтому их одновременное применение может более выражено способствовать снижению уровня ГЦ, восстановлению метилирования ДНК, положительно влиять на процессы роста и дифференцировки клеток плаценты и плода [4, 5].

На фоне неутешительной демографической ситуации как в мире, так и в странах постсоветского пространства, тревожным выглядит тот факт, что, по данным ВОЗ, у 35-40% гинекологических больных существует сопутствующее заболевание - анемизирующий синдром, частота которого не снижается. Также в мире существуют «тихие пандемии» - сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, анемия, которым до сих пор не уделяется достаточно внимания. Еще в 2011 г. ВОЗ рекомендовала внедрить менеджмент крови пациента во всех странах на национальном уровне, но это предложение не нашло поддержки, а проблема только усугубляется.

Женщины значительно чаще страдают анемией: в развитых странах гендерное соотношение составляет 2:1, в развивающихся странах - 6:1 (взаимосвязь болезни с особенностями женского организма и алиментарным фактором). Андрогены вызывают стимулирующее действие на эритропоэз, а эстрогены - подавляющее, что объясняет разницу в количестве эритроцитов у мужчин и женщин.

В экономически развитых странах дефицит железа у беременных встречается значительно реже, чем в странах постсоветского пространства (прослеживается четкая зависимость анемии от уровня экономики, этнических традиций, геохимических особенностей места проживания и уровня медицинской помощи). По данным ВОЗ (2017), частой формой анемии является железодефицитная анемия (ЖДА), на долю которой приходится 90% анемий беременных и рожениц [1, 8]. Частота ЖДА у беременных составляет 15-80%, у рожениц - 20-40% [2, 15]. Также существует определенная зависимость между частотой проявления ЖДА и уровнем социально-экономического развития региона.

Число беременных с ЖДА в мире достигает 43 900 000 человек, или 51% от всего числа беременных [5, 13]. В конце беременности практически у всех женщин имеет место латентный дефицит железа, при этом у 1/3 из них развивается ЖДА. При постановке диагноза ЖДА по критериям сывороточного железа и связывающей железом способности крови частота заболевания колеблется от 49 до 99% [1, 3].

В Украине заболеваемость ЖДА также остается на высоком уровне, особенно среди детей и женщин репродуктивного возраста. Так, у беременных в Украине анемия регистрируется в 26-34% случаев [3, 8]. В то же время у женщин репродуктивного возраста европейской части постсоветских стран имеет место высокая распространенность скрытого ферродефицита - 65-80%, у 3-4 -из из 5-ти этих женщин беременность наступает на фоне недостатка железа, а у 1-ой из 5-ти - на фоне уже выраженной ЖДА [3].

Ферродефицит осложняет течение беременности, так как при тяжелой анемии не происходит полноценной трансформации спиральных артерий в маточно-плацентарные, что приводит к первичной плацентарной недостаточности и гипоксическим проявлениям у плода.

Установлена корреляционная связь между ЖДА и самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, отслоением плаценты, преэклампсией, слабостью родовой деятельности, акушерским сепсисом и неблагоприятными перинатальными последствиями (рождение детей с малой массой тела и низкой оценкой по шкале Апгар, риском развития аутизма в дальнейшем) [3]. Тяжелая анемия в III триместре, ассоциированная с ростом показателя перинатальной смертности, одновременно ЖДА у беременной крайне негативно влияют на интеллектуальные способности, физическое развитие и устойчивость к инфекциям у ребенка [19].

В последнее время появились новые данные о влиянии латентного ферродефицита и анемии на формирование ЦНС плода и дальнейшее развитие психической сферы новорожденного ребенка.

В частности, стало известно, что недостаток железа у матери в прегравидарном периоде и первом триместре может вызвать более драматические изменения в нервной системе плода, чем его дефицит во II и III триместрах. Особенно чувствительным по ферродефициту является фетальный нейрогенез: формирование мозга плода требует огромного количества кислорода и энергии, а дифференцировка нейронов и отделов ЦНС невозможна без железосодержащих ферментов. Снижение тканевого железа (по уровню ферритина) в ЦНС происходит неравномерно: серое вещество страдает ранее белого. Более уязвимыми к латентному дефициту железа является «архитектура» и созревание аксонов в сравнении с более устойчивыми процессами миелинизации, а при материнской анемии у плода снижена

оксигенация клеток ЦНС и энергетический обмен (в частности, метаболизм глюкозы). В дальнейшей жизни антенатальный дефицит железа существенно влияет на психомоторное развитие, поведенческие реакции и познавательные способности.

Итак, следует помнить, что для возникновения отклонений когнитивных функций у потомков беременной достаточно иметь железодефицит без анемии [19].

Учитывая современное состояние знаний о проблеме распространенности ферродефицита и анемии среди женского населения в целом и беременных в частности, а также стратегические направления ее решения, указанные в документах ВОЗ [14, 33, 54], в условиях пандемии и нутритивных дефицитов возникает вопрос длительного, эффективного и безопасного использования препаратов железа. Всем этим требованиям в полной мере отвечает препарат железа в липосомальной форме. Новейшая технология *Lipofer* доставки железа в его депо с минимумом побочных эффектов и высокой биодоступностью позволяет использовать его в меньших дозах, уменьшает нагрузку на организм больных и беременных [16, 17].

Группу наиболее высокого риска тяжелых форм COVID-19 составляют беременные старше 35 лет, имеющие избыточную массу тела, ожирение, сахарный диабет и хроническую артериальную гипертензию до беременности. Кроме непосредственного влияния самой инфекционной болезни на состояние женщины и течение беременности за время наблюдения данного контингента следует учитывать и влияние длительного хронического стресса. К его составляющим сегодня можно отнести наличие военного конфликта в Украине и, как следствие, появление прослойки населения со статусом «перемещенные лица»; ухудшение социально-экономических условий жизни населения; «старение» беременных и наличие у них соматических и психологических проблем; жизнь населения планеты в новых условиях всемирной пандемии со многими неизвестными.

К перинатальным исходам, связанным с влиянием длительного стресса, можно отнести увеличение частоты угрозы прерывания беременности и преждевременных родов (в условиях пандемии – 17-28%), обострение во время беременности хронических соматических заболеваний (АГ, СД, МС, хронический панкреатит, неврологические и психиатрические болезни), увеличение ИМТ накануне беременности и пато-

логическая прибавка массы тела во время нее (за счет повышения уровня кортизола, который обуславливает повышение аппетита и заставляет выбирать жирную пищу), рост числа случаев нутритивных дефицитов, повышение уровня тревожности, депрессивных состояний с суицидальными мыслями и тому подобное.

В условиях пандемии COVID-19 особого внимания заслуживает вопрос профилактики невынашивания в группах высокого риска, к которым следует отнести пациенток с привычным невынашиванием, ИЦН и короткой шейкой матки; с АФС, врожденными тромбофилиями, полиморфизмом генов фолатного цикла; с наличием бесплодия в анамнезе после использования ВРТ; экстрагенитальной патологией (гипертоническая болезнь, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, гипо-/гипертиреоз).

Начинать профилактику невынашивания беременности следует еще с этапа прегравидарной подготовки или подготовки к циклу ВРТ, причем с этой целью использовать препараты прогестерона с наибольшей биодоступностью и минимумом побочных эффектов при длительном приеме, учитывая контингент сегодняшних беременных.

Таким препаратом, по нашему мнению, является микронизированный прогестерон, который используется в вагинальной и сублингвальной формах. Его преимуществами являются высокая биодоступность в обеих формах, отсутствие негативных воздействий на функцию печени и все виды обмена, быстрый и длительный терапевтический эффект при минимуме побочных явлений и выраженный анксиолитический эффект.

Дополнительным преимуществом данного препарата является то, что вагинальная форма создана с учетом Ph вагинальной среды, поскольку содержит подкисляющий компонент. При необходимости местной санации половых путей возможен переход на сублингвальную форму – по принципу «один прогестерон на протяжении всей беременности». Благодаря своим преимуществам и высокой эффективности препарат может быть использован начиная с периода прегравидарной подготовки и до 36 недель беременности (при необходимости).

Суммируя все изложенное, следует заметить, что впереди еще долгий путь изучения течения и последствий COVID-19 как для человечества в целом, так и для беременных и их детей. Существующий у переболевших так называемый постковидный синдром (*long covid*) добавляет больше вопросов, ответов на которые пока нет,

а когорта вакцинированных еще только формируется и тоже несет в себе много неизвестного нам.

Вопрос вакцинации во время беременности остается открытым. Большинство специалистов склоняются к отказу от вакцинации женщин в период гестации, однако одновременно существует мнение обоснованности вакцинации беременных, работающих в сфере медицины, а также возможность получения второй дозы вакцины в случае наступления беременности уже после первой дозы вакцины.

Однако, единое мнение пока не выработано ввиду отсутствия объективных данных влияния вакцинации на течение беременности и плод, а также наличия нескольких видов вакцин с разной эффективностью.

А значит, продолжение следует...

## Литература

1. Анемии и репродуктивное здоровье. Соловьева А.В., Стурова В.Г. и соавт. /Под ред. В.Е. Радзинского. М. Редакция журнала StatusPraesens, 2019-200 с.
2. Брыль Ю.А. Превентивные и лечебные стратегии при железодефицитных состояниях в практике акушера-гинеколога/Ю.А. Брыль.-StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2017. №3 (39). 79-88 с.
3. Жабченко И.А. За несколько шагов до, или как убедить беременную от железодефицита и анемии/И.А. Жабченко -Репродуктивная эндокринология. - 2020. - №4 (54). - 2-9 с.
4. Жабченко И.А. Современный взгляд на роль фолатов в профилактике перинатальных проблем/И.А. Жабченко - Репродуктивная эндокринология. - 2019. - №2 (46). - 57-61 с.
5. Зайченко А.В. Фолаты и омега-3-ПНЖК в акушерстве: больше чем профилактика дефектов нервной трубки/А.В. Зайченко -Здоровье Украины. Гинекология. Акушерство. Репродуктология. - 2018. - №1. - 1-4 с.
6. Клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 в беременных и в послеродовом периоде. МЗ РК. 2020. - 60 с.
7. Клиническое руководство RCOG, 14.10.2020. Версия 12. RCOG (2020) Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy, Information for healthcare professionals, Vers. 12: Publ. Oct. 14. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/coronavirus-pregnancy>
8. Медведь В.И., Кирильчук М.Е. Профилактика железодефицита и анемии у беременных/В.И. Медведь, М.Е. Кирильчук - Женский доктор. 2019. №4 (84). 28-30 с.
9. Микрофлора кишечника напрямую влияет на тяжесть течения COVID-19. <http://meddaily.ru/article/12jan2021/dibbiocovi>
10. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 3 (25.01.2021). МЗ РФ. 119 с.
11. Осложнения при коронавирусе вызывает ферритин <https://www.pnp.ru/social/izrailskiy-uchyonyy-raskryl-prichinu-oslozhneniy-koronavirusa-u-pozhilykh.html>
12. Протокол «Оказание медицинской помощи в лечении коронавирусной болезни (COVID-19)». Приказ МЗ Украины от 02.04.2020 г. №762 (в редакции МЗ Украины от 06.04.2021 г. №638).
13. Радзинский В.Е. Об определенности и неопределенности в акушерстве при коронавирусной пандемии/В.Е. Радзинский -StatusPraesens, 2020. №3 (68), 22-23 с.
14. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
15. Стуклов Н.И. Ферродефицитные синдромы в вопросах и ответах/Н.И.Стуклов - StatusPraesens. 2017. №5 (42). 120-124 с.
16. Сравнительная эффективность применения новой суточной формы железа для перорального приема и внутривенной ферротерапии в лечении анемий в больных воспалительными заболеваниями кишечника Стуклов Н.И., Князев А.В., Парфенов А.И., Басиладзе И.Г., пивники А.В. -Клин. мед. 2017; 95 (12): 1112-1117 с.
17. Федорова Т.А., Борзыкина А.Н., Бакуридзе Э.М. Коррекция железодефицитной анемии в пациенток с гинекологическим заболеваниями с внедрением липосомального железа/Т.А. Федорова, А.Н. Борзыкина, Э.М. Бакуридзе-Гинекология. 2017; 19 (1): 68-72 с.
18. Франк Мове-Джарвис, Сабра Л. Кляйн, Эллис Р. Левин. Эстрадиол, прогестерон, иммуномодуляция и исходы COVID-19/Франк Мове-Джарвис, Сабра Л. Кляйн, Эллис Р. Левин. - Endocrinology, Volume 161, Issue 9, September 2020, <https://academic.oup.com/endo/article/161/9/bqaa127/5879027>
19. Ших Е.В., Брыль Ю.А. Железодефицит: катастрофа для нейрогенеза/Е.В. Ших, Ю.А. Шляпа StatusPraesens. 2018. №10. 82-88 с.
20. Archiv EuroMedica, 2020: <https://stopкоронавирус.рф/news/>
21. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. / Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al.; for the COVID-19 Lombardy ICU Network. - JAMA. 2020; 323 (16): 1574-1581.
22. Butterworth M, McClellan B, Allansmith M. Influence of sex in immunoglobulin levels. / M. Butterworth,



- B. McClellan, M. Allansmith. - Nature. 1967; 214 (5094): 1224-1225.
23. Carrel L, Brown CJ. When the Lyon (ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome / L. Carrel , C.J Brown. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2017; 372(1733): 20160355.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>
25. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease / Chen G, Wu D, Guo W, et al. 2019. J Clin Invest. 2020; 130 (5): 2620-2629.
26. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020; 382:1708-1720.
27. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China./Chen L, Li Q, Zheng D, et al. - N Engl J Med. 2020; 382(25): e100.
28. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis./B.G Chousterman, F.K Swirski, G.F Weber-Semin Immunopathol. 2017; 39 (5): 517-528.
29. Coronavirus disease 2019 in pregnancy./ X. Qiancheng, S. Jian, P. Lingling, et al.- Int J Infect Dis. 2020; 95: 376-383.
30. COVID-19 и беременность: новые данные CDC-StatusPraesens, 2020. №3 (68), 13-15 с.
31. COVID-19 MANAGEMENT PROTOCOL Developed and Updated by Paul Marik, MD, FCP (SA), FRCP (C), FCCP, FCCM. Professor of Medicine, Chief of Pulmonary and Critical Care Medicine Eastern Virginia Medical School December 27th, 2020. [https://www.evms.edu/media/evms\\_public/departments/internal\\_medicine/Marik\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/Marik_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf)
32. COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area./S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, J.M. Crawford, T. McGinn, K.W. Davidson, and the Northwell - JAMA. 2020; 323 (20): 2052-2059.
33. Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls: Guideline. Geneva: WHO, 2016.
34. Differential estrogen receptor gene expression in human peripheral blood mononuclear cell populations./K.L. Phiel, R.A. Henderson, S.J. Adelman, M.M. Elloso.- Immunol Lett. 2005; 97 (1): 107-113.
35. Features of 16749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. /Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. [Published online ahead of print April 28, 2020.] medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
36. Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks/Hind N. Moussa et al. - Future Sci. OA. -2016. - Vol. 2, №2.-FSO116.-<https://www.future-science.com/doi/10.4155/fsoa-2015-0015>
37. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans/ Amadori A,Zamarchi R, De Silvestro G, et al.-Nat Med 1995 Dec; 1 (12): 1279-83. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1279>
38. GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC)–Analysis Working Group; Statistical Methods groups–Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site–NDRI; Biospecimen Collection Source Site–RPCI; Biospecimen Core Resource–VARI; Brain Bank Repository–University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical–Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration & Visualization–EBI; Genome Browser Data Integration & Visualization–UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues./ T. Tukiainen, A.C. Villani, A. Yen, et al.; Nature. 2017; 550 (7675): 244-248.
39. Klein S.L, Jedlicka A, Pekosz A. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines./S.L Klein, A. Jedlicka, A. Pekosz. Lancet Infect Dis. 2010; 10 (5): 338-349. Nat Med. 1995; 1(12): 1279-1283.
40. Klein S.L, Flanagan K.L. Sex differences in immune responses./S.L. Klein, K.L. Flanagan. Nat Rev Immunol. 2016; 16 (10): 626-638.
41. Marina S, Piemonti L. Gender and age effects on the rates of infection and deaths in individuals with confirmed SARS-CoV-2 infection in six European countries./S. Marina, L. Piemonti SSRN website. June 20, 2020. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3576790>
42. Maternal death due to COVID-19 Disease / Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al.-Am J Obstet Gynecol. 2020; 223 (1): 109.e1-109.e16.
43. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression./P. Mehta, D.F McAuley, M. Brown, E.Sanchez, R.S Tattersall, J.J Manson-Lancet. 2020; 395 (10229): 1033-1034.
44. Migeon BR. Females are Mosaics: X Inactivation and Sex Differences in Disease. 2nd ed./B.R Migeon-New York: Oxford University Press; November 12, 2013.
45. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis./D.P. Robinson, S.L. Klein. Horm Behav. 2012; 62 (3): 263-271.
46. Sex is a variable in immune responses and COVID-19 outcomes./E. Scully, J. Haverfield, R. Ursin, C. Tannenbaum, S.L. Klein.-Nat Rev Immunol. 2020; 20: 442-447.
47. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. / R.H. Straub - Endocr Rev. 2007; 28 (5): 521-574.
48. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. /J. Szekeres-Bartho, Z. Faust, P. Varga, L. Szereday, K. Kele-

- men. - -Am J Reprod Immunol. 1996; 35 (4): 348-351.
49. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implicationsofIL-6blockade forcytokinestorm. / T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. Immunotherapy. 2016; 8 (8): 959-970.
  50. Th2 immune deviation induced by pregnancy: the two faces of autoimmune rheumatic diseases/Doria A, Iaccarino L, Arienti S, et al. Reprod Toxicol. 2006; 22 (2): 234-241.
  51. The influence of pregnancy on systemic immunity. / M. Pazos, R.S Sperling, T.M. Moran, T.A. Kraus.-Immunol Res. 2012; 54 (1-3): 254-261.
  52. The pattern of middle east respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. / I.G Alghamdi, I.I Hussain, S.S Almalki, M.A El-Sheemy - Int J Gen Med. 2014; №7: 417-423.
  53. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood. Autoimmun Rev. 2020; 19 (6): 102537.
  54. Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development. 88.
  55. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. / Q Ye, B Wang, J Mao - J Infect. 2020; 80 (6): 607-613.